18/09/2018 – Aulas ERS 2018 – Dr. Rodrigo Athanazio

Recent advances in primary ciliary dyskinesia
Chairs: Jane Lucas and Bülent Taner Karadag

➔ **Diagnosis of PCD (E. Haarman)**

A discinesia ciliar primária (DCP) é uma doença genética autossômica recessiva relacionada a defeitos na funcionalidade do aparato ciliar (ciliopatia). O pulmão é o órgão mais acometido uma vez que maior parte da mucosa respiratória é composta pelo epitélio pseudo-estratificado cilíndrico ciliado. Os cílios são fundamentais para o processo de clareamento pulmonar do muco normalmente produzido pelas glândulas caliciformes presentes nas vias aéreas. Este muco é um dos principais mecanismos de defesas do pulmão contra diversas impurezas e microrganismos inalados constantemente durante a respiração. Na DCP, devido a uma alteração funcional ou estrutural do aparato ciliar, o transporte do muco encontra-se comprometido. Consequentemente, ocorre acúmulo de secreções no interior das vias aéreas, risco aumentado de colonização brônquica por bactérias e infecções pulmonares e, também, inflamação crônica. Todos esses eventos resultam em destruição progressiva das vias respiratórias levando a bronquiectasias e insuficiência respiratória crônica.

Um dos grandes desafios para o manejo adequado desta doença é o seu adequado diagnóstico. Devido a existência de diversas causas de bronquiectasias, é importante que o médico esteja sempre atento a considerar a DCP como diagnóstico diferencial. Apesar da suspeita diagnóstica se iniciar através de manifestações clínicas, o diagnóstico definitivo exige a combinação de diversos métodos diagnósticos.

Em relação aos sinais e sintomas da doença, foi desenvolvido um escore clínica denominado PICADAR. Pacientes com histórico de tosse produtiva desde a infância deverão responder 7 perguntas e a depender da pontuação deve-se prosseguir com a investigação mais aprofundada para DCP.

As diretrizes internacionais (americana e europeia) apresentam algumas divergências em relação aos critérios diagnósticos para esta doença. Entretanto, assume-se que nenhum teste isoladamente é capaz de confirmar ou excluir de forma acurada todos os casos. Desta forma, é recomendado que o paciente realize pelo menos 2 dos testes abaixo:

- óxido nítrico nasal

- avaliação de ultra-estrutura por microscopia eletrônica

- teste genético

- imunofluorescência

- avaliação de batimento ciliar por biópsia de células respiratórias

A avaliação de óxido nítrico nasal apresenta alta sensibilidade para o diagnóstico, apesar de ser considerado um teste triagem. Em pacientes com DCP, os níveis de óxido nítrico nasal estão drasticamente reduzidos. É recomendado que todos os pacientes com níveis baixos de óxido nítrico nasal também sejam testados para fibrose cística uma vez que casos graves de pacientes com essa doença também podem apresentar níveis baixos deste exame devido a alteração ciliar secundária a inflamação crônica.

A avaliação da ulta-estrutura dos microtúbulos é outro método muito usado para confirmação da doença. Neste exame, busca-se a identificação de alterações da adequada estrutura ciliar composta por 9 pares periféricos e 1 par central de microtúbulos, além dos braços internos e externos de dineína. Este exame é altamente específico uma vez que a identificação de alterações na ultra-estrutura podem confirmar o diagnóstico da doença. Entretanto, é válido lembrar que até 30% dos pacientes podem apresentar ultra-estrutura normal e mesmo assim serem portadores de DCP.

Por se tratar de uma doença autossômica recessiva (exceto em um tipo raro de apresentação relacionada ao cromossomo X), a identificação de 2 mutações em *trans* em um gene relacionado a DCP também pode ser usada para confirmação diagnóstica. Existem mais de 30 genes relacionados à doença, sendo o mais comum o DNAH5. Trata-se de um teste altamente específico mas um resultado negativo não exclui a doença uma vez que acredita-se que nem todos os genes relacionados ao adequado funcionamento dos cílios estejam identificados.

A imunofluorescência é um teste mais simples que avaliação genética cujo objetivo é identificar, através de uma sonda marcada, a presença de proteínas defeituosas decorrentes das mutações gênicas relacionadas à DCP. Entretanto, ainda é um teste pouco disponível e na qual nem todas mutações genéticas estão contempladas.

Por fim, a funcionalidade ciliar pode ser avaliada através de biópsia de mucosa respiratória (nasal ou brônquica) e posterior avaliação por microscopia. Para melhorar a qualidade do exame, recomenda-se que as amostras sejam cultivadas inicialmente

em cultura para posterior avaliação. Diante da complexidade da realização do exame, atualmente é um dos métodos menos usados nos centros de referência de DCP.